

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 4 月 18 日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/30400 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/20, 47/10, 47/18,
47/24, 47/36, 47/38, 31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184,
31/5415, A61P 9/10, 3/10, 7/10

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小池正彦 (KOIKE,
Masahiko) [JP/JP]; 〒560-0021 大阪府豊中市本町5丁
目6番7-305号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08785

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 5 日 (05.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-313105 2000 年 10 月 6 日 (06.10.2000) JP
特願2000-313106 2000 年 10 月 6 日 (06.10.2000) JP

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi
et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁
目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka
(JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

[続葉有]

(54) Title: SOLID PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 固形製剤

(57) Abstract: Solid preparations containing: 1) a basic drug component having an offensive taste; 2) sugars; 3) a polyanionic polymer; 4) a corrigent; and 5) carboxymethylcellulose. In these preparations, the offensive taste of the basic drug component can be fully masked and excellent characteristics such as quick disintegration, an appropriate preparation strength and a high storage stability over a long time can be achieved. Quickly disintegrating solid preparations containing a drug component, a sugar alcohol and carboxymethylcellulose have excellent characteristics such as quick disintegration, an appropriate preparation strength and a high storage stability over a long time.

(57) 要約:

1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固形製剤は、不快な味を有する塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽され、かつ速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長期間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。

また、医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含有する速崩壊性固形製剤は、速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長期間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。

WO 02/30400 A1



(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

固形製剤

5 技術分野

本発明は、1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固形製剤；およびその製造法に関する。

さらに、本発明は、口腔内の唾液の存在下、少量の水の存在下または胃内において速やかに崩壊する固形製剤、とりわけ口腔内崩壊性固形製剤として有用な速崩壊性固形製剤に関する。

背景技術

不快な味を有する塩基性医薬成分を含有する固形製剤において、不快な味の隠蔽方法は、例えば以下の文献に記載されている。

特表平2-502729には、「シメチジンと、顆粒化剤および風味マスキング剤としてポリヒドロキシ化合物のエステルと、所望により口に合う医薬上許容される乳化剤からなることを特徴とする医薬顆粒組成物」が記載されている。

特開平6-116138には、「(a) 不快な味を呈する塩基性薬物と胃溶性高分子化合物を分散あるいは溶解させた低融点物質からなる複合体、(b) 10重量%から70重量%の糖アルコールおよび(c) 0.1重量%から7重量%の塩基性酸化物からなることを特徴とする経口製剤用組成物」が記載されている。

特開平10-236947には、「製剤バルクを製造する、次の工程：
(1) 生理活性を有する薬剤、ポリエチレングリコールを含有する混合物を熔融造粒すること；
(2) 該造粒した顆粒に、賦形剤を添加して、再び熔融造粒すること；から得られる粒状製剤」が記載されている。

特開平 1 1 - 2 2 8 4 5 0 には、「不快な味を有する塩基性薬物およびアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口組成物」が記載されている。

一方、従来より、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者あるいは小児のために、
5 服用しやすい剤形として、口腔内で迅速に崩壊・溶解する固形製剤の開発が進められている。

このような固形製剤は、例えば、以下の文献に記載されている。

特開平 1 0 - 1 1 4 6 5 5 には、「治療上有効量の少なくとも一種の薬剤、
少なくとも一種の中性あるいは塩基性の添加物、および崩壊剤を含有してな
10 る固形製剤」が記載されている。

上記公知文献に記載された固形製剤では、医薬成分の不快な味が十分に隠蔽されているとは言えず、また、該製剤の崩壊性および製剤強度も満足であるとは言えない。よって、不快な味を有する塩基性医薬成分（以下、単に塩
15 基性医薬成分と略記することもある）の不快な味が十分に隠蔽され、かつ速やかな崩壊性、適度な製剤強度などの優れた特性を有する固形製剤の開発が望まれている。

また、上記公知文献に記載された固形製剤は、崩壊性および製剤強度の面で満足であるとは言えない。よって、速やかな崩壊性および適度な製剤強度
20 を有する固形製剤の開発が望まれている。

発明の開示

本発明者らは、不快な味を有する塩基性医薬成分の製剤化について検討を行ったところ、糖類、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤およびカルボキシメ
25 チルセルロースを組み合わせる用いることにより、該塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽された固形製剤が得られることを見い出した。

また、本発明者らは、前記固形製剤を工業的に有利に製造することのできる方法を見出した。

本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発

明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する

5 固形製剤；

(2) 速崩壊性固形製剤である前記(1)記載の製剤；

(3) 口腔内速崩壊性固形製剤である前記(2)記載の製剤；

(4) 錠剤である前記(1)記載の製剤；

(5) 不快な味を有する塩基性医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである前記

10 (1)記載の製剤；

(6) 糖類が糖アルコールである前記(1)記載の製剤；

(7) 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである前記(6)記載の製剤；

(8) 糖アルコールがマンニトールである前記(6)記載の製剤；

15 (9) ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはアルギン酸ナトリウムである前記(1)記載の製剤；

(10) ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウムである前記(1)記載の製剤；

20 (11) 矯味剤がグルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウムまたはアスパラギン酸ナトリウムである前記

(1)記載の製剤；

(12) 矯味剤がグルタミン酸ナトリウムである前記(1)記載の製剤；

(13) 糖類を固形製剤100重量部に対して、5～97重量部含有する前記(1)記載の製剤；

25 (14) ポリアニオン系ポリマーを固形製剤100重量部に対して、1～50重量部含有する前記(1)記載の製剤；

(15) 矯味剤を固形製剤100重量部に対して、0.1～15重量部含有する前記(1)記載の製剤；

(16) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリ

マーを含有する組成物と、糖類および矯味剤を含有する組成物とを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする固形製剤の製造法；などに関する。

また、本発明者らは、速崩壊性固形製剤について検討を行ったところ、糖
5 アルコール及びカルボキシメチルセルロースを組み合わせて用いることにより、速やかな崩壊性および適度な製剤強度を有する固形製剤が得られることを見出した。

さらに、本発明者らは、カルボキシメチルセルロースを用いることにより、低い乾式の圧縮圧でも実用上問題ない硬度を有し、かつ速やかな崩壊性と製
10 造性に問題のない固形製剤が得られることを見出した。

本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(17) 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含有する速崩壊性固形製剤；
15

(18) 口腔内速崩壊性固形製剤である前記(17)記載の製剤；

(19) 錠剤である前記(17)記載の製剤；

(20) 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである前記(17)記載の製剤；

20 (21) 糖アルコールがマンニトールである前記(17)記載の製剤；

(22) 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、5～97重量部含有する前記(17)記載の製剤；

(23) 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、44～90重量部含有する前記(17)記載の製剤；

25 (24) カルボキシメチルセルロースを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、1～40重量部含有する前記(17)記載の製剤；

(25) 医薬成分として塩酸ピオグリタゾン含有する前記(17)記載の製剤；

(26) 医薬成分として塩酸マニジピン含有する前記(17)記載の製剤；

- (27) 医薬成分としてボグリボースを含有する前記(17)記載の製剤；
(28) 医薬成分としてカンデサルタンシレキセチルを含有する前記(17)記載の製剤；
(29) 医薬成分としてヒドロクロチアジドを含有する前記(17)記載の製剤；
5 (30) さらにポリアニオン系ポリマーを含有する前記(17)記載の製剤；
(31) さらに矯味剤を含有する前記(17)記載の製剤；
(32) さらにポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤を含有する前記(17)記載の製剤；
10 (33) 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする速崩壊性固形製剤の製造法；などにも関する。

以下に、「1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固形製剤」およびその製造法について詳述する。

「不快な味を有する塩基性医薬成分」としては、塩基性であり、かつ不快な味（例えば苦味、辛味、刺激味など）を有するものであれば固形状、結晶状、油状、溶液状など何れのものでもよい。

20 該塩基性医薬成分としては、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、抗うつ薬、鎮痙薬、脳代謝改善剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、アレルギー用薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、抗生物質、糖尿病治療剤、アルカロイド系麻薬などが挙げられる。これら塩基性医薬成分は、それぞれの塩基性医薬成分が有する薬効に悪影響が生じない限り2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよく、前記以外の医薬成分を適宜の割合で混合して用いてもよい。

25 ここで、滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンB1（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシンな

ど)などが挙げられる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩化リゾチームなどが挙げられる。

5 抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、塩酸マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

鎮痙薬としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パパベリン、塩酸メクリジンなどが挙げられる。

10 脳代謝改善剤としては、例えば塩酸メクロフェニキセート、塩酸ドネペジルなどが挙げられる。

交感神経興奮剤としては、例えば塩酸フェニレフリン、塩酸エフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、ノルエピネフリン、メトキサミン塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

15 胃腸薬としては、例えば塩化ベルベリン、塩酸セトラキサートなどが含まれる。

抗潰瘍剤としては、例えば塩酸ラニチジン、シメチジン、ファモチジンなどが挙げられる。

20 鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、デキストルメトルファン、塩酸ノスカピン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸ブロムヘキシン、塩酸アンブロキシソールなどが挙げられる。

鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドールなどが挙げられる。

アレルギー用薬としては、例えば塩酸イソチペンジル、塩酸プロメタジン、メチレンジサリチル酸プロメタジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、酒石酸アリメマジン、塩酸アゼ
25 ラスチン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アンレキサノクス、イブジラストオキサトミドなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えば塩酸クロルヘキシジンなどが挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチペンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロールなどが挙げられる。

5 血管降下剤としては、例えば塩酸デラプリル、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロールなどが挙げられる。

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。

10 抗生物質としては、例えば塩酸ピプメシリナム、塩酸セフォチアムヘキサチル、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、キタサマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキシスタマイシン、アジスロマイシンなどが挙げられる。

糖尿病治療剤としては、例えば塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善剤が挙げられる。

15 アルカロイド系麻薬としては、例えば塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

20 上述の各種塩基性医薬成分は、それらが塩を形成している場合には、遊離体として用いてもよい。また、上述の各種塩基性医薬成分は、それらが塩を形成し得る遊離体である場合、塩として用いてもよい。このような塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。なお、前記遊離体が塩基性であり、その塩が塩基性でない場合があるが、このような塩も、本発明の塩基性医薬成分に含まれる。

25 無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など

との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記塩基性医薬成分は、一般に医療、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また、塩基性医薬成分は、後述のコーティング剤でコーティングされていてもよい。

上記塩基性医薬成分は、好ましくは糖尿病治療剤であり、さらに好ましくはインスリン抵抗性改善剤であり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンなどである。

10 本発明の固形製剤中の塩基性医薬成分の含量は、該成分の種類、投与量などにより異なるが、固形製剤100重量部に対して、通常0.01～60重量部、好ましくは0.01～40重量部である。

糖類としては、例えば砂糖、澱粉糖、乳糖、蜂蜜、糖アルコールなどが挙げられる。これらは、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、砂糖としては、例えば白糖、カップリングシュガー、フラクトオリゴ糖、パラチノースなどが挙げられる。

澱粉糖としては、例えばぶどう糖、麦芽糖、粉飴、水飴、果糖などが挙げられる。

20 乳糖としては、例えば乳糖、異性化乳糖（ラクチュロース）、還元乳糖（ラクチトール）などが挙げられる。

蜂蜜としては、一般に食用として用いられる各種蜂蜜が挙げられる。

糖アルコールとしては、例えばソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトール、
25 トレハロース等が挙げられる。

糖類は、好ましくは糖アルコールであり、さらに好ましくはマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである。とりわけ、マンニトールが好ましい。

本発明の固形製剤中の糖類の含量は、固形製剤100重量部に対して、通

常 5 ~ 97 重量部、好ましくは 10 ~ 90 重量部、さらに好ましくは 44 ~ 90 重量部である。

また、糖類を不快な味を有する塩基性医薬成分 1 重量部に対して、1 ~ 20 重量部、好ましくは 2 ~ 10 重量部用いることにより、該塩基性医薬成分
5 の不快な味をより効果的に隠蔽することができる。

さらに、糖類をカルボキシメチルセルロース 1 重量部に対して、1 ~ 100 重量部、好ましくは 2 ~ 50 重量部用いることにより、優れた崩壊性を有する固形製剤が得られる。

10 ポリアニオン系ポリマーとしては、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、カルボキシメチルセルロースナトリウムとしては、エーテル化度が 2 以下、さらに 1.5 以下のものが好ましく、具体例として、例えばサン
15 ローズ F (商品名、五徳薬品 (株)) などが挙げられる。

アルギン酸ナトリウムとは、D-マンヌウロン酸 (D-Mannuronic acid) と L-グルロン酸 (L-guluronic acid) の重合体からなるアルギン酸のナトリウム塩であり、具体例としては、例えばダックアルギン (商品名、紀文フードケミファ (株)) などが挙げられる。

20 ポリアニオン系ポリマーは、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウムである。

本発明の固形製剤中のポリアニオン系ポリマーの含量は、固形製剤 100 重量部に対して、通常 1 ~ 50 重量部、好ましくは 2 ~ 30 重量部である。

また、ポリアニオン系ポリマーを不快な味を有する塩基性医薬成分 1 重量部
25 部に対して、0.05 ~ 5 重量部、好ましくは 0.1 ~ 2 重量部用いることにより、該塩基性医薬成分の不快な味をより効果的に隠蔽することができる。

矯味剤としては、例えばグルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウムなどの矯

味用有機酸塩が挙げられる。これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。矯味剤は、特に好ましくはグルタミン酸ナトリウムである。本発明の固形製剤中の矯味剤の含量は、固形製剤100重量部に対して、通常0.1～15重量部、好ましくは0.2～10重量部である。

- 5 固形製剤中の矯味剤の含量が大きくなるとともに、「不快な味を有する塩基性医薬成分」の不快な味が隠蔽されるが、この含量が大きすぎると、服用時に矯味剤自体の味が強くなるため、上記した範囲内の含量を採用することが好ましい。

- また、矯味剤を不快な味を有する塩基性医薬成分1重量部に対して、0.0
10 1～2重量部、好ましくは0.05～1重量部用いることにより、該塩基性医薬成分の不快な味をより効果的に隠蔽することができる。

- 本発明で用いられるカルボキシメチルセルロースとは、セルロースの水酸基を部分的にカルボキシメチル化した酸型高分子電解質セルロースエーテル
15 を意味する。カルボキシメチルセルロースは、市販品として容易に入手でき、その具体例としては、NS-300（五徳薬品（株））などが挙げられる。

本発明の固形製剤中のカルボキシメチルセルロースの含量は、固形製剤100重量部に対して、通常1～40重量部、好ましくは2～30重量部である。

- 20 固形製剤中のカルボキシメチルセルロースの含量が大きくなるとともに、固形製剤の口腔内崩壊性が上昇するが、この含量が大きすぎると、服用時に粉っぽさを有する固形製剤が得られるため、口腔内速崩壊性固形製剤においては、上記した範囲内の含量を採用することが好ましい。

- 25 本発明の固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、顆粒、細粒、丸剤などが挙げられる。なかでも、錠剤が好ましい。

本発明の固形製剤は、好ましくは速崩壊性固形製剤である。ここで、速崩壊性とは、口腔内、水中あるいは胃内で、固形製剤が短時間（例えば5～90秒程度）内に崩壊する性質を意味する。該速崩壊性固形製剤の口腔内での

崩壊時間（健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で固形製剤が完全に崩壊するまでの時間）は、固形製剤の剤形、大きさなどによって異なるが、例えば固形製剤が錠剤である場合、通常5～90秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒程度である。

- 5 本発明の固形製剤は、さらに好ましくは口腔内速崩壊性固形製剤である。該口腔内速崩壊性固形製剤は、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児用の服用しやすい製剤として、また一般成人の緊急時の安全な製剤として、各種疾患の予防および治療に有用である。

- 10 本発明の固形製剤の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、好ましくは15～200N、さらに好ましくは15～150N程度である。

- 15 本発明の固形製剤は、製剤分野において慣用の添加剤を含有していてもよい。このような添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤などが挙げられる。これらは、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、これら添加剤は、製剤分野において慣用の量が用いられる。

- 20 賦形剤としては、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。ここで、軽質無水ケイ酸としては、例えばサイリシア 320（商品名、富士シリシア化学（株））、アエロジル 200（商品名、日本アエロジル（株））等が挙げられる。

- 25 崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。崩壊剤の具体例としては、例えばカルボキシメチルセルロース（五徳薬品（株））；クロスポビドン〔ISP Inc.（米国）, BASF（ドイツ）製〕；クロスカルメロースナトリウム（FMCー旭化成（株））；カルボキシメチルセルロースカルシウム（五

徳薬品(株)) ; カルボキシメチルスターチナトリウム(松谷化学(株)、木村産業(株)など) ; 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH11, LH21, LH31, LH22, LH32, LH20, LH30, LH32, LH33 (いずれも信越化学(株)製)等のヒドロキシプロポキシル基含量が5~16重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。崩壊剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.5~25重量部、さらに好ましくは1~15重量部である。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。結晶セルロースの具体例としては、例えばセオラスKG801、アビセルPH101, PH102, PH301, PH302, PH-F20、アビセルRC-A591NF (いずれも商品名、旭化成(株))等が挙げられ、微結晶セルロースと呼ばれているものも含まれる。結合剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.1~50重量部、さらに好ましくは0.5~40重量部である。

酸味剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などが挙げられる。

発泡剤としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。

人工甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン、アセサルファームなどが挙げられる。

香料としては、例えばレモン油、オレンジ油、グレープフルーツ油、ストロベリー油、メントール、はっか油などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

安定化剤としては、エデト酸ナトリウム、トコフェロール、シクロデキストリン等が挙げられる。

pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

- 5 界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、硬化油、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコールなどが挙げられる。

上記した添加剤の粒子径は、特に制限されないが、口腔内でのザラツキ感を生じにくい500 μ m以下が好ましい。

10

本発明の固形製剤は、例えば、製剤分野において慣用の方法を用い、不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤およびカルボキシメチルセルロースを所望により前記した添加剤とともに混合し、ついで圧縮成形することにより、製造することができる。

15

ここで、混合(造粒、乾燥、整粒等を含む)は、例えば、高速攪拌造粒機(FM-VG-10; パウレック社製)、万能練合機(畑鉄工所製)、流動造粒乾燥機(LAB-1FD-3S、FD-3SN; パウレック社製)、箱形真空乾燥機(楠木機械)、スクリーンミル(P-3; 昭和技研)などの製剤機械を用いて行われる。

20

圧縮成形は、例えば固形製剤が錠剤である場合、単発錠剤機(菊水製作所製)、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)などを用い、通常5~35kN/cm²の圧力で打錠することにより行われる。

25

本発明の固形製剤を製造する際に、下記(1)~(3)の方法を用いることにより、崩壊性の優れた固形製剤を得ることができる。このような方法によって製造された固形製剤においては、ポリアニオン系ポリマーのもたらす製剤中の強い粒子間結合力が緩和されるため、製剤の崩壊性が向上する。

(1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物(以下、組成物Aと略記する)と、糖類、矯味剤および

カルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物Bと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形する方法（組成物AおよびBに含まれる糖類の種類は、同一であっても、異なってもよい）；

5 (2) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類、ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤を含有する組成物（以下、組成物Cと略記する）と、糖類およびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物Dと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形する方法（組成物CおよびDに含まれる糖類の種類は、同一であっても、異なってもよい）；

10 (3) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物（以下、組成物Eと略記する）と、糖類およびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（組成物D）とを混合し、得られる混合物を、矯味剤とともに圧縮成形する方法（組成物EおよびDに含まれる糖類の種類は、同一であっても、異なってもよい）。

15 上記した各組成物は、それぞれ前記した添加剤を含んでいてもよい。これら組成物における各成分の含量は、目的とする固形製剤中の各成分の含量が前記した量となるようにして適宜決定される。さらに、上記（1）～（3）の方法において、圧縮成形する際に、前記した添加剤を添加してもよい。

20 本発明の固形製剤の好ましい製造法としては、例えば下記（1 a）～（3 a）の方法が挙げられる。

（1 a）不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合し、得られる混合物を造粒する。

25 一方、糖類、矯味剤およびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合し、得られる混合物を造粒する。

得られる2種の造粒物を、所望により前記した添加剤とともに、混合し、ついで適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得る。

（1 b）不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類、ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤を、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合

し、得られる混合物を造粒する。

一方、糖類およびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤と適当な混合機で混合し、造粒する。

得られる２種の造粒物を、所望により前記した添加剤とともに、混合し、
5 ついで適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得る。

(1c) 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを、所望により前記した添加剤とともに、適当な混合機で混合し、得られる混合物を造粒する。

一方、糖類およびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合し、造粒する。
10

得られる２種の造粒物を、矯味剤および所望により前記した添加剤とともに、混合し、ついで適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得る。

上記(1a)～(3a)の方法において、造粒は、例えばスラッグ法あるいはローラーコンパクター法により、乾式で圧縮し造粒する方法；必要により前記した結合剤を分散あるいは溶解させた溶媒(例、水、アセトン、エチルアルコール、プロピルアルコールあるいはこれらの混液など)を用いる湿式造粒法などによって行われる。
15

本発明は、さらに、不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物と、糖類および矯味剤を含有する組成物とを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする固形製剤の製造法に関する。
20

本製造法は、カルボキシメチルセルロースを用いない以外は、上記(1)～(3)の方法、好ましくは上記(1a)～(3a)の方法と同様にして行われる。このような方法を用いることにより、崩壊性の優れた固形製剤を得ることができる。また、このような方法によって製造された固形製剤においては、ポリアニオン系ポリマーのもたらす製剤中の強い粒子間結合力が緩和されるため、製剤の崩壊性が向上する。
25

本発明の固形製剤の形状は特に制限されず、丸形、キャプレット形、ドーナツ形、オブロング形等の形状および積層錠、有核錠などのいずれであってもよい。

固形製剤は、コーティング剤によって被覆されていてもよく、また、識別
5 性のためのマーク、文字さらには分割用の割線を付してあってもよい。

ここで、コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1
10 種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリ
15 ビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセ
20 テートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタ
25 アクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メ

タアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロー
ムファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用い
てもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等の
5 ような遮光剤を用いてもよい。

本発明の固形製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イ
ヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与すること
ができる。

10 該固形製剤の投与量は、不快な味を有する塩基性医薬成分の種類、投与対
象、疾患の種類などにより異なるが、不快な味を有する塩基性医薬成分の投
与量が有効量となる範囲から選択すればよい。

例えば不快な味を有する塩基性医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである場合、
本発明の固形製剤は、糖尿病の予防・治療に有用である。該固形製剤の投与
15 量は、成人（体重60kg）1人あたり、塩酸ピオグリタゾンとして、7、
5～60mg/日、好ましくは15～60mg/日であり、この量を、1日
2～3回に分けて投与してもよい。

本発明の固形製剤が口腔内崩壊性固形製剤である場合、該固形製剤は、水
なしで、または適量の水とともに服用することができる。また、該固形製剤
20 は、口腔内で崩壊させずに服用することもできる。

以下に、「医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含
有する速崩壊性固形製剤」について詳述する。

該医薬成分は、固形状、結晶状、油状、溶液状など何れのものでもよい。
25 該医薬成分としては、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神薬、
抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、
脳循環改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、
鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、アレルギー用薬、歯科口
腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿薬、血圧降下剤、血管

収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症治療剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病治療剤、骨粗しょう症治療剤、骨格筋弛緩薬、抗リウマチ薬、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤などが挙げられる。これら医薬成分は、それぞれ
5 の医薬成分が有する薬効に悪影響が生じない限り2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

ここで、滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d- α -トコフェロールなど）、ビタミンB1（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB2（酪酸リボフラビン
10 など）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB12（酢酸ヒドロキソコバラミン、シアノコバラミンなど）などのビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク；アミノ酸；オリゴ糖；生薬などが含まれる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。
20

向精神薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。

抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。
25

抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、塩酸マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、

ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。

鎮痙薬としては、例えば塩酸メクリジン、ジメンヒドリナート、臭化水素酸スコボラミン、塩酸パパベリンなどが挙げられる。

中枢神経作用薬としては、例えばシチコリンなどが挙げられる。

- 5 脳代謝改善剤としては、例えば塩酸メクロフェニキセート、塩酸ドネペジルなどが挙げられる。

脳循環改善剤としては、例えばビンボセチンなどが挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。

- 10 交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

胃腸薬としては、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエクス、セルラーゼAP 3、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤；塩化ベルベリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤；塩酸セトラキサートなどが挙げられる。

- 15 制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

- 20 抗潰瘍剤としては、例えばランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデイン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸ブロムヘキシン、塩酸アンブロキシソールなどが挙げられる。

- 25 鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミドなどが挙げられる。

呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルファンなどが挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、硫酸サルブタモールなどが挙げられる。

アレルギー用薬としては、例えばアンレキサノクス、セラトロダスト、塩酸イソチペンジル、塩酸プロメタジン、メチレンジサリチル酸プロメタジン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸ケトチフェン、酒石酸アリメマジン、塩酸アゼラスチン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、イブジラストオキサトミドなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが例示される。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、dl-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

10 強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。

利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745 10750 10755 10760 10765 10770 10775 10780 10785 10790 10795 10800 10805 10810 10815 10820 10825 10830 10835 10840 10845 10850 10855 10860 10865 10870 10875 10880 10885 10890 10895 10900 10905 10910 10915 10920 10925 10930 10935 10940 10945 10950 10955 10960 10965 10970 10975 10980 10985 10990 10995 11000 11005 11010 11015 11020 11025 11030 11035 11040 11045 11050 11055 11060 11065 11070 11075 11080 11085 11090 11095 11100 11105 11110 11115 11120 11125 11130 11135 11140 11145 11150 11155 11160 11165 11170 11175 11180 11185 11190 11195 11200 11205 11210 11215 11220 11225 11230 11235 11240 11245 11250 11255 11260 11265 11270 11275 11280 11285 11290 11295 11300 11305 11310 11315 11320 11325 11330 11335 11340 11345 11350 11355 11360 11365 11370 11375 11380 11385 11390 11395 11400 11405 11410 11415 11420 11425 11430 11435 11440 11445 11450 11455 11460 11465 11470 11475 11

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ペラバミルなどが挙げられる。

末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジンなどが挙げられる。

- 5 高脂血症治療剤としては、例えば HMG-CoA 還元酵素阻害剤（例、セリバスタチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチンなど）、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）、ACAT
- 10 阻害剤（例、アバシマイブ（Avasimibe）、エフルシマイブ（Eflucimibe）など）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミンなど）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritrol）など）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（soysterol）、ガンマオリザノール（ γ -oryzanol）など）等が挙げられる。

- 15 利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピプトンなどが挙げられる。

- 抗生物質としては、例えばセファレキシン、セファクロル、アモキシシリン、塩酸ピプメシリナム、塩酸セフォチアムヘキセチル、セファドロキシル、セフィキシム、セフジトレンピボキシル、セフテラムピボキシル、セフポド
- 20 キシミプロキセチルなどのセフェム系抗生物質；アンピシリン、シクラシン、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤；カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系抗生物質；エリスロマイシン、クラリスロマイシン、キタサマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキシスタマイシン、アジスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質；ペネム系抗生物質；カルバペ
- 25 ネム系抗生物質などが挙げられる。

化学療法剤としては、例えばスルファメチゾールなどが挙げられる。

糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリダゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、

- CS-011、FK-614等)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリ
ボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド
剤(例、フェンホルミン、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン等)、インス
リン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミ
5 ド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グ
リクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レバグ
リニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム
塩水和物、GLP-1]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、
フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、ジペプ
10 チシルペプチダーゼIV阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-10
0、P32/98、LAF-237等)、 β 3アゴニスト(例、CL-3162
43、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、
AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、糖新生阻害
剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファタ
15 ーゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose
cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)、アルドース還元酵素阻害剤
(例、トルレスタット、エバルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタ
ット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-11
2等)等が挙げられる。
- 20 骨粗しょう症治療剤としては、例えばアルファカルシドール
(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカルトニン
(elcaltonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオ
ール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウ
ム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate
25 sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)
等が挙げられる。

骨格筋弛緩薬としては、メトカルバモールなどが挙げられる。

抗リウマチ薬としては、メソトレキセート、ブシラミンなどが挙げられる。

ホルモン剤としては、例えばリオチロニンナトリウム、リン酸デキメタゾ

ンナトリウム、プレドニゾロン、オキシンドロン、酢酸リユープロレリンなどが挙げられる。

- 5 アルカロイド系麻薬としては、例えばアヘン、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

サルファ剤としては、例えばスルフィソミジン、スルファメチゾールなどが挙げられる。

痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。

- 10 血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールが挙げられる。

抗悪性腫瘍剤としては、例えば5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシンなどが挙げられる。

- なかでも、医薬成分としては、血圧降下剤、糖尿病治療剤、利尿剤などが好ましく、塩酸マニジピン、ボグリボース、カンデサルタンシレキセチル、
15 ヒドロクロロチアジド、塩酸ピオグリタゾンなどがさらに好ましい。また、2種以上の医薬成分を組み合わせる場合の好適な組み合わせの例としては、血圧降下剤と利尿剤との組み合わせ（好ましくはカンデサルタンシレキセチルとヒドロクロロチアジドとの組み合わせ）などが挙げられる。

- 20 上述の各種医薬成分は、それらが塩を形成している場合には、遊離体として用いてもよい。また、上述の各種医薬成分は、それらが塩を形成し得る遊離体である場合、塩として用いてもよい。このような塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

- 25 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属；アルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、

トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 5 有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

- 10 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記医薬成分は、一般に医療、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また、医薬成分は、苦味のマスキングなどを目的として、後述のコーティング剤でコーティングされていてもよい。

- 15 本発明の速崩壊性固形製剤中の医薬成分の含量は、該成分の種類、投与量などにより異なるが、固形製剤100重量部に対して、通常0.01～40重量部、好ましくは0.01～20重量部である。

- 20 本発明の速崩壊性固形製剤において用いられる糖アルコールとしては、前記固形製剤において例示したものが挙げられる。

本発明の速崩壊性固形製剤中の糖アルコールの含量は、該固形製剤100重量部に対して、通常5～97重量部、好ましくは10～90重量部、さらに好ましくは44～90重量部である。

- 25 また、糖アルコールをカルボキシメチルセルロース1重量部に対して、1～100重量部、好ましくは2～50重量部用いることにより、優れた崩壊性を有する固形製剤が得られる。

本発明の速崩壊性固形製剤において用いられるカルボキシメチルセルロースとしては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、前記固形製剤の場合と同様の量が用いられる。

本発明の速崩壊性固形製剤の剤形としては、例えば錠剤、顆粒、細粒、丸剤などが挙げられる。なかでも、錠剤が好ましい。

本発明において、速崩壊性とは、口腔内、水中あるいは胃内で、固形製剤
5 が短時間（例えば5～90秒程度）内に崩壊する性質を意味する。本発明の速崩壊性固形製剤の口腔内での崩壊時間（健康な成人男子及び女子の口腔内の唾液で固形製剤が完全に崩壊するまでの時間）は、速崩壊性固形製剤の剤形、大きさなどによって異なるが、例えば速崩壊性固形製剤が錠剤である場合、通常5～90秒、好ましくは5～60秒、さらに好ましくは5～30秒
10 程度である。

本発明の速崩壊性固形製剤は、さらに好ましくは口腔内速崩壊性固形製剤である。該口腔内速崩壊性固形製剤は、薬剤の嚥下が困難な患者、高齢者、小児用の服用しやすい製剤として、また一般成人の緊急時の安全な製剤として、各種疾患の予防および治療に有用である。

15 本発明の速崩壊性固形製剤の硬度（錠剤硬度計による測定値）は、好ましくは15～200N、さらに好ましくは15～150N程度である。

本発明の速崩壊性固形製剤は、製剤分野において慣用の添加剤を含有していてもよい。このような添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、
20 酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤、矯味剤などが挙げられる。これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。これら添加剤としては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、これらは、製剤分野において慣用の量が用いられる。該添加剤の粒子径は、特に制限がないが、口腔内でのザラツキ感を生じにく
25 い粒子径500μm以下が好ましい。

さらに、本発明の速崩壊性固形製剤は、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤などの添加剤を含有していてもよい。これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本発明で用いられる医薬成分が不快な味（例えば、苦味、辛味、刺激味など）を有する塩基性医薬成分である場合、これらの添加剤を用いることにより、医薬成分の不快な味が隠蔽された速崩壊性固形製剤を得ることができる。

5 ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤としては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、これらは、前記固形製剤の場合と同様の量が用いられる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、例えば、製剤分野において慣用の方法を用い、医薬成分、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを所望により前記した添加剤とともに混合し、ついで圧縮成形することにより、製造することが
10 ことができる。ここで、混合（造粒、乾燥、整粒等を含む）および圧縮成形は、前記固形製剤の場合と同様にして行われる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、医薬成分および糖アルコール類を含有する組成物（以下、組成物A aと略記する）と、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物B bと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形することによっても製造できる。
15

なお、上記した組成物A aおよびB bに含まれる糖アルコールの種類は、同一であっても、異なってもよい。また、これら組成物は、前記した添加剤を含んでいてもよい。組成物A aおよびB bにおける各成分の含量は、
20 目的とする速崩壊性固形製剤中の各成分の含量が前記した量となるようにして適宜決定される。

本発明の速崩壊性固形製剤の好ましい製造法としては、以下のような方法が挙げられる。

25 医薬成分、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合し、造粒後、適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得ることができる。

ここで、造粒は、例えばスラッグ法あるいはローラーコンパクター法により、乾式で圧縮し造粒する方法；必要により前記した結合剤を分散あるいは

溶解させた溶媒（例、水、アセトン、エチルアルコール、プロピルアルコールあるいはこれらの混液など）を用いる湿式造粒法などによって行われる。

本発明の速崩壊性固形製剤において、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムなどのポリアニオン系ポリマーを使用する場合、
5 医薬成分、糖アルコールおよびポリアニオン系ポリマーを含有する組成物（以下、組成物C cと略記する）と、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを含有する組成物（以下、組成物D dと略記する）とを混合し、得られる混合物を圧縮成形する方法を用いることにより、崩壊性の優れた固形製剤を得ることができる。このような方法によって製造された速崩壊性固形製剤においては、ポリアニオン系ポリマーのもたらす製剤中の強い粒子間結合
10 力が緩和されるため、製剤の崩壊性が向上する。

なお、上記した組成物C cおよびD dに含まれる糖アルコールの種類は、同一であっても、異なってもよい。また、これら組成物は、前記した添
15 加剤を含んでいてもよい。組成物C cおよびD dにおける各成分の含量は、目的とする速崩壊性固形製剤中の各成分の含量が前記した量となるようにして適宜決定される。

ポリアニオン系ポリマーを使用する場合の速崩壊性固形製剤の好ましい製造法としては、以下のような方法が挙げられる。

20 医薬成分、糖アルコールおよびポリアニオン系ポリマーを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合して得られる組成物を造粒する。

一方、糖アルコールおよびカルボキシメチルセルロースを、所望により前記した添加剤とともに適当な混合機で混合して得られる組成物を造粒する。

上記した2種の造粒物を、所望により前記した添加剤とともに混合し、得
25 られる混合物を適当な打錠機で打錠することによって、錠剤を得ることができる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、細粒状の核を、製剤分野において慣用の方法により、医薬成分、糖アルコール、カルボキシメチルセルロースで、所望

により前記した添加剤を用いて被覆することによって製造することもできる。

本発明の速崩壊性固形製剤の形状は特に制限されず、丸形、キャプレット形、ドーナツ形、オブロング形等の形状および積層錠、有核錠などのいずれであってもよい。

- 5 本発明の速崩壊性固形製剤は、味・臭気のマスキング、腸溶性化または徐放化などを目的とするコーティング剤によって被覆されていてもよく、また、識別性のためのマーク、文字さらには分割用の割線を付してあってもよい。該コーティング基剤としては、前記固形製剤において例示したものが挙げられ、これらは2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーテ
- 10 イングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

- 本発明の速崩壊性固形製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与
- 15 することができる。

該速崩壊性固形製剤の投与量は、医薬成分の種類、投与対象、疾患の種類などにより異なるが、医薬成分の投与量が有効量となる範囲から選択すればよい。

- 例えば医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、糖尿病の予防・治療に有用である。該速崩壊性固形製剤の投与量は、
- 20 成人（体重60kg）1人あたり、塩酸ピオグリタゾンとして、7.5～60mg/日、好ましくは15～60mg/日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。

- 例えば医薬成分が塩酸マニジピンである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、高血圧症などの予防・治療に有用である。該速崩壊性固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あたり、塩酸マニジピンとして、1～100mg/日、好ましくは5～20mg/日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。
- 25

例えば医薬成分がボグリボースである場合、本発明の速崩壊性固形製剤は、

肥満症、脂肪過多症、過脂肪血症、糖尿病などの予防・治療に有用である。
該固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あたり、ボグリボースと
して、0.01～30mg/日、好ましくは0.1～3mg/日であり、こ
の量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。

- 5 例えば医薬成分がカンデサルタンシレキセチルである場合、本発明の速崩
壊性固形製剤は、高血圧症、心臓病、脳卒中、腎疾患などの予防・治療に有
用である。該速崩壊性固形製剤の投与量は、成人（体重60kg）1人あた
り、カンデサルタンシレキセチルとして、1～50mg/日、好ましくは2
～30mg/日であり、この量を、1日2～3回に分けて投与してもよい。
- 10 本発明の速崩壊性固形製剤が口腔内崩壊性固形製剤である場合、該速崩壊
性固形製剤は、水なしで、または適量の水とともに服用することができる。
また、該速崩壊性固形製剤は、口腔内で崩壊させずに服用することもできる。

- 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本
15 発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例

実施例1

- 20 塩酸ピオグリタゾン350g、カルボキシメチルセルロースナトリウム（五
徳薬品）150g、D-マンニトール（東和化成）400g、低置換度ヒド
ロキシプロピルセルロースLH-30（信越化学）100gを高速攪拌造粒
機（パウレック社、FM-VG-10）に仕込み、精製水300gを添加し
ながら造粒後、真空乾燥して、造粒物（以下、造粒物Aと略記する）を得た。

- 25 一方、D-マンニトール1891.6g、カルボキシメチルセルロース（五
徳薬品）360g、グルタミン酸ナトリウム（武田薬品工業）36gを流動
造粒乾燥機（パウレック社、FD-3SN型）に仕込み、D-マンニトール
70.8gを含む精製水778.3gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を
経て造粒物（以下、造粒物Bと略記する）を得た。

造粒物A 31.49g、造粒物B 66.51g、アスパルテーム（味

の素) 1 g、ショ糖脂肪酸エステル(三菱化学フーズ) 2 gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所, オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ11.5 mmφ、圧縮圧10 kN/cm²)を用いて打錠し、1錠当たり450 mgの錠剤を得た。

5 実施例 2

実施例1で得られた混合末を打錠機(島津製作所, オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ10.0 mmφ、圧縮圧12.3 kN/cm²)を用いて打錠し、1錠当たり300 mgの錠剤を得た。

実施例 3

- 10 D-マンニトール2226.7 g、カルボキシメチルセルロース252 g、結晶セルロース(旭化成)108 g、グルタミン酸ナトリウム18 gを流動造粒乾燥機(パウレック社, FD-3SN型)に仕込み、D-マンニトール80.6 gを含む精製水886.2 gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Cと略記する)を得た。

- 15 実施例1で得た造粒物A 23.61 g、造粒物C 74.59 g、アスパルテーム0.8 g、ショ糖脂肪酸エステル1 gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所, オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ9.0 mmφ、圧縮圧14.7 kN/cm²)を用いて打錠し、1錠当たり200 mgの錠剤を得た。

20 実施例 4

カルボキシメチルセルロースナトリウムをアルギン酸ナトリウム(紀文フードケミファ)に置き換え、さらにD-マンニトールをエリスリトール(日研化学)に置き換える以外は実施例1と同様にして、錠剤を製造した。

実施例 5

- 25 塩酸ピオグリタゾン350 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム(五徳薬品)88 g、D-マンニトール(東和化成)362 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-30(信越化学)100 gを流動造粒乾燥機(パウレック社, FD-3SN)に仕込み、D-マンニトール100 gを含む精製水1000 gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て、造粒物(以

下、造粒物Jと略記する)を得た。

一方、D-マンニトール1600.4g、カルボキシメチルセルロース(五徳薬品)350g、グルタミン酸ナトリウム(武田薬品工業)7.0gを流動造粒乾燥機(パウレック社,FD-3SN型)に仕込み、D-マンニトール
5 62.5gを含む精製水625gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Kと略記する)を得た。

造粒物J 31.49g、造粒物K 59.51g、アスパルテーム(味の素)1.5g、サイリシア320(商品名、富士シリシア化学)5g、ストロベリーデュラローム(フィルメニッヒ)0.5g、ショ糖脂肪酸エステル2
10 gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所,オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ11.5mmφ、圧縮圧10kN/cm²)を用いて打錠し、1錠当たり450mgの錠剤を得た。

実施例6

15 塩酸マニジピン60g、乳糖180.6g(フロイント産業)、トウモロコシデンプン(日本コーンスターチ)9g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースLH-31(信越化学)45gを流動造粒乾燥機(パウレック社,LAB-1型)に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達)6gを含む精製水100gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Dと略記する)を得た。
20

一方、D-マンニトール256.5g、カルボキシメチルセルロース60gおよび結晶セルロース18gを流動造粒乾燥機(パウレック社,LAB-1型)に仕込み、D-マンニトール10gを含む精製水100gを噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物(以下、造粒物Eと略記する)を得た。

25 造粒物D 40.08g、造粒物E 57.42g、アスパルテーム1gおよびステアリン酸マグネシウム(太平化学産業)1.5gを混合した。

得られる混合末を打錠機(島津製作所,オートグラフ AG-5000B、錠剤サイズ9.5mmφ、圧縮圧10kN/cm²)を用いて打錠し、1錠当たり250mgの錠剤を得た。

実施例 7

乳糖 400 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-1 型）に仕込み、
ヒドロキシプロピルセルロース 4 g およびボグリボース 4 g を含む精製水 1
00 g を噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 F と
5 略記する）を得た。

一方、D-マンニトール 246.6 g、カルボキシメチルセルロース 40
g および結晶セルロース 12 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-
1 型）に仕込み、D-マンニトール 10 g を含む精製水 100 g を噴霧しな
がら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 G と略記する）を得た。

10 造粒物 F 20.35 g、造粒物 G 77.15 g、アスパルテーム 1 g
およびステアリン酸マグネシウム 1.5 g を混合した。

得られる混合末を打錠機（島津製作所，オートグラフ AG-5000B、
錠剤サイズ 9.0 mm ϕ 、圧縮圧 14.7 kN/cm²）を用いて打錠し、1
錠当たり 200 mg の錠剤を得た。

15 実施例 8

カンデサルタンシレキセチル 40 g、エリスリトール（日研化学）250
g、トウモロコシデンプン 15 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-
1 型）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 10 g を含む精製水 12
0 g を噴霧しながら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 H と略
20 記する）を得た。

一方、D-マンニトール 227.2 g、カルボキシメチルセルロース 40
g および結晶セルロース 12 g を流動造粒乾燥機（パウレック社，LAB-
1 型）に仕込み、D-マンニトール 10 g を含む精製水 100 g を噴霧しな
がら、造粒後、乾燥工程を経て造粒物（以下、造粒物 I と略記する）を得た。

25 造粒物 H 25.2 g、造粒物 I 72.3 g、アスパルテーム 1 g およ
びステアリン酸マグネシウム 1.5 g を混合した。

得られる混合末を打錠機（島津製作所，オートグラフ AG-5000B、
錠剤サイズ 9.5 mm ϕ 、圧縮圧 14.7 kN/cm²）を用いて打錠し、1
錠当たり 250 mg の錠剤を得た。

比較例 1

カルボキシメチルセルロースナトリウムをD-マンニトールに置き換える以外は実施例 1 と同様にして、錠剤を製造した。

5 比較例 2

カルボキシメチルセルロースナトリウムをD-マンニトールに置き換える以外は実施例 3 と同様にして、錠剤を製造した。

試験例 1

- 10 前述の実施例及び比較例で得られた錠剤の苦味の判定を、下記試験法を用いて行った。結果を表 1 に示す。

(1) 苦味の判定

健康な成人男子 3 名において、錠剤を口腔内で崩壊させたときの苦味を下記の基準で判定した。

- 15 - : 殆ど不快な味または苦味を感じない
 + : 不快な味または苦味を感じる
 ++ : かなり不快な味または苦味を感じる

[表 1]

| 20 | 錠剤 | 苦味 |
|----|-----------|----|
| | 実施例 1 の錠剤 | - |
| | 実施例 2 の錠剤 | - |
| | 実施例 3 の錠剤 | - |
| | 実施例 4 の錠剤 | - |
| 25 | 実施例 5 の錠剤 | - |
| | 比較例 1 の錠剤 | ++ |
| | 比較例 2 の錠剤 | ++ |

表 1 に示したように、本発明の固形製剤では、不快な味を有する塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽された。

試験例 2

前述の実施例及び比較例で得られた錠剤の錠剤硬度および口腔内崩壊時間を下記試験法によって測定した。結果を表 2 に示す。

(1) 硬度試験

- 5 錠剤硬度計（富山産業（株）製）を用いた。結果は 5 錠の平均値で示した。

(2) 口腔内崩壊時間

健康な成人男子 3 名において、錠剤が口腔内の唾液のみで完全に崩壊するまでの時間を測定した。

[表 2]

10

| 錠剤 | 硬度 (N) | 口腔内崩壊時間 (秒) |
|--------------|--------|-------------|
| 実施例 1 の錠剤 | 5.2 | 2.0 |
| 実施例 2 の錠剤 | 6.3 | 1.7 |
| 実施例 3 の錠剤 | 6.2 | 1.1 |
| 15 実施例 4 の錠剤 | 4.8 | 2.3 |
| 実施例 5 の錠剤 | 7.8 | 2.8 |
| 実施例 6 の錠剤 | 4.8 | 2.0 |
| 実施例 7 の錠剤 | 5.1 | 1.6 |
| 実施例 8 の錠剤 | 4.4 | 2.3 |
| 20 比較例 1 の錠剤 | 3.2 | 1.43 |

表 2 に示したように、本発明の固形製剤および速崩壊性固形製剤は、速やかな崩壊性と適度な製剤強度（錠剤の硬度）を有する。

産業上の利用可能性

- 25 本発明の固形製剤は、不快な味を有する塩基性医薬成分の不快な味が十分に隠蔽され、かつ速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長期間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。また、本発明の固形製剤は、優れた製造性を示す。

本発明の製造法によれば、目的とする固形製剤を、簡便な操作で、かつ高

収率で製造することができる。

本発明の速崩壊性固形製剤は、速やかな崩壊性、適度な製剤強度、長時間にわたる保存安定性などの優れた特性を有する。また、本発明の速崩壊性固形製剤は、優れた製造性を示す。

- 5 本発明の製造法によれば、目的とする速崩壊性固形製剤を、簡便な操作で、かつ高収率で製造することができる。

請求の範囲

1. 1) 不快な味を有する塩基性医薬成分、2) 糖類、3) ポリアニオン系ポリマー、4) 矯味剤および5) カルボキシメチルセルロースを含有する固
5 形製剤。
2. 速崩壊性固形製剤である請求項1記載の製剤。
3. 口腔内速崩壊性固形製剤である請求項2記載の製剤。
4. 錠剤である請求項1記載の製剤。
5. 不快な味を有する塩基性医薬成分が塩酸ピオグリタゾンである請求項1
10 記載の製剤。
6. 糖類が糖アルコールである請求項1記載の製剤。
7. 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである請求項6記載の製剤。
8. 糖アルコールがマンニトールである請求項6記載の製剤。
- 15 9. ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウムまたはアルギン酸ナトリウムである請求項1記載の製剤。
10. ポリアニオン系ポリマーがカルボキシメチルセルロースナトリウムである請求項1記載の製剤。
11. 矯味剤がグルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-
20 -グアニル酸ナトリウムまたはアスパラギン酸ナトリウムである請求項1記載の製剤。
12. 矯味剤がグルタミン酸ナトリウムである請求項1記載の製剤。
13. 糖類を固形製剤100重量部に対して、5～97重量部含有する請求項1記載の製剤。
- 25 14. ポリアニオン系ポリマーを固形製剤100重量部に対して、1～50重量部含有する請求項1記載の製剤。
15. 矯味剤を固形製剤100重量部に対して、0.1～15重量部含有する請求項1記載の製剤。
16. 不快な味を有する塩基性医薬成分、糖類およびポリアニオン系ポリマ

- 一を含有する組成物と、糖類および矯味剤を含有する組成物とを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする固形製剤の製造法。
17. 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを含有する速崩壊性固形製剤。
- 5 18. 口腔内速崩壊性固形製剤である請求項17記載の製剤。
19. 錠剤である請求項17記載の製剤。
20. 糖アルコールがマンニトール、エリスリトール、トレハロースまたはキシリトールである請求項17記載の製剤。
21. 糖アルコールがマンニトールである請求項17記載の製剤。
- 10 22. 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、5～97重量部含有する請求項17記載の製剤。
23. 糖アルコールを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、44～90重量部含有する請求項17記載の製剤。
24. カルボキシメチルセルロースを速崩壊性固形製剤100重量部に対して、1～40重量部含有する請求項17記載の製剤。
- 15 25. 医薬成分として塩酸ピオグリタゾン含有する請求項17記載の製剤。
26. 医薬成分として塩酸マニジピン含有する請求項17記載の製剤。
27. 医薬成分としてボグリボース含有する請求項17記載の製剤。
28. 医薬成分としてカンデサルタンシレキセチル含有する請求項17記載の製剤。
- 20 29. 医薬成分としてヒドロクロロチアジド含有する請求項17記載の製剤。
30. さらにポリアニオン系ポリマー含有する請求項17記載の製剤。
31. さらに矯味剤含有する請求項17記載の製剤。
- 25 32. さらにポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤含有する請求項17記載の製剤。
33. 医薬成分、糖アルコール及びカルボキシメチルセルロースを混合し、得られる混合物を圧縮成型することを特徴とする速崩壊性固形製剤の製造法。

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

医薬成分、糖類を含有する固形製剤は、本国際出願出願前に公知である (例えば、「JP 11-35486 A」参照)。したがって、請求の範囲1に係る発明の特別の技術的特徴は、医薬成分が不快な味を有する塩基性のもので、かつ、ポリアニオン系ポリマーおよび矯味剤およびカルボキシメチルセルロースをさらに含有する点であると認められる。これに対し、請求の範囲16はカルボキシメチルセルロースを、請求の範囲17-31, 33は不快な味を有する塩基性医薬成分、ポリアニオン系ポリマー、矯味剤を必ずしも有するものではない。とすれば、請求の範囲1に係る発明と請求の範囲16-31, 33に係る発明は、同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,
A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,
A61P9/10, 3/10, 7/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,
A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,
A61P9/10, 3/10, 7/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|---------------------|
| X Y | EP 922464 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16. 6月. 1999 (16. 06. 99), 全文, & WO 98/02185 A1 & AU 9734587 A & NO 9900096 A & CN 1225017 A & BR 9710265 A & MX 9900555 A & KR 2000023713 A & US 6287596 A | 1-9, 13-33 10-12 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 01

国際調査報告の発送日

11.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|--|----------------------------------|
| 引用文献の カテゴリ* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X A | JP 11-35486 A (ライオン株式会社) 9. 2月. 1999 (09. 02. 99), 特に、特許請求の範囲, 第【0009】段落, 第【0010】段落, 第【0012】段落, 第【0017】段落, 第【0019】段落, 実施例3 (ファミリーなし) | 1, 4-16 2, 3, 17-33 |
| X A | JP 2000-273039 A (大正製薬株式会社) 3. 10月. 2000 (03. 10. 00), 特に、特許請求の範囲, 第【0008】段落 (ファミリーなし) | 17-29, 31, 33 1-16, 30, 32 |
| Y | EP 839526 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 6. 5月. 1998 (06. 05. 98), 特に、特許請求の範囲 & JP 10-182436 A, 特に、特許請求の範囲 & CA 2219705 A & US 5958453 A & US 6248357 A | 1-33 |
| PX PY | JP 2001-58944 (武田薬品工業株式会社) 6. 3月. 2001 (06. 03. 01), 特に、特許請求の範囲, 第【0005】段落 & WO 00/78292 A1 & AU 200052489 A | 1-8, 13-33 9-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08785

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Solid preparations containing sugars had been publicly known before the filing date of this international application (see, for example, JP 11-35486 A). Therefore, it is recognized that the special technical feature of the invention as set forth in claim 1 resides in that the drug component is a basic component having an offensive taste and a polyanionic polymer, a corrigent and carboxymethylcellulose are further contained. In contrast thereto, the preparation of claim 16 and the preparations of claims 17 to 31 and 33 do not always contain respectively carboxymethylcellulose, and a basic drug component having an offensive taste, a polyanionic polymer and a corrigent. Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship between the invention of claim 1 and the inventions of claims 16 to 31 and 33 involving one or more of the same or corresponding special technical features. Therefore, these two groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,
A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,
A61P9/10, 3/10, 7/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K9/20, 47/10, 47/18, 47/24, 47/36, 47/38,
A61K31/4439, 31/496, 31/7008, 31/4184, 31/5415,
A61P9/10, 3/10, 7/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|----------------------------------|
| X Y | EP 922464 A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 June, 1999 (16.06.99), Full text & WO 98/02185 A1 & AU 9734587 A & NO 9900096 A & CN 1225017 A & BR 9710265 A & MX 9900555 A & KR 2000023713 A & US 6287596 A | 1-9, 13-33 10-12 |
| X A | JP 11-35486 A (Lion Corporation), 09 February, 1999 (09.02.99), esp., Claims; Par. Nos. [0009], [0010], [0012], [0017], [0019]; example 3 (Family: none) | 1, 4-16 2, 3, 17-33 |
| X A | JP 2000-273039 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October, 2000 (03.10.00), esp., Claims; Par. No. [0008] (Family: none) | 17-29, 31, 33 1-16, 30, 32 |
| Y | EP 839526 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 06 May, 1998 (06.05.98), esp., Claims & JP 10-182436 A esp., Claims & CA 2219705 A & US 5958453 A & US 6248357 A | 1-33 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 November, 2001 (30.11.01)

Date of mailing of the international search report
11 December, 2001 (11.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08785

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| PX PY | JP 2001-58944 (Takeda Yakuhin Kogyo K.K.) 06 March, 2001 (06.03.01), esp., Claim; Par. No. [0005] & WO 00/78292 A1 & AU 200052489 A | 1-8, 13-33 9-12 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)